



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 35/78, A61P 3/00	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/41708 (43) Date de publication internationale: 20 juillet 2000 (20.07.00)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00065</p> <p>(22) Date de dépôt international: 14 janvier 2000 (14.01.00)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 99/00328 14 janvier 1999 (14.01.99) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORA-TOIRES ARKOPHARMA [FR/FR]; 2709 1ère Avenue, MLID de Carros Le Broc, F-06510 Carros (FR).</p> <p>(72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): ROMBI, Max [FR/IT]; Via Degli Inglesi 49, I-18022 Bordighera (IT).</p> <p>(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</p>

(54) Title: COMPOSITION FOR TREATING OBESITY AND AESTHETIC TREATMENT METHOD

(54) Titre: COMPOSITION POUR LE TRAITEMENT DE L'OBESITE ET PROCEDE DE TRAITEMENT ESTHETIQUE

(57) Abstract

The invention concerns a composition for curative and prophylactic treatment of obesity, comprising a green tea extract rich in catechols, in particular containing 20 to 50 % by volume of catechols expressed in epigallocatechol gallate (EGCG).

(57) Abrégé

L'invention concerne une composition pour le traitement curatif et prophylactique de l'obésité, comprenant un extrait de thé vert riche en catéchols, en particulier contenant de 20 à 50 % en masse de catéchols exprimés en gallate d'épigallocatechol (GEGC).

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

COMPOSITION POUR LE TRAITEMENT DE L'OBESITE ET PROCEDE DE
TRAITEMENT ESTHETIQUE

La présente invention concerne le domaine général du
5 traitement de l'obésité. Elle vise en particulier des
compositions pour le traitement curatif et prophylactique de
l'obésité, mais elle se rapporte également au traitement
esthétique d'un être humain pour améliorer sa silhouette.

L'objectif thérapeutique en matière d'obésité est bien
10 défini: il s'agit soit de permettre au sujet de perdre du poids
de façon significative, soit d'aider le sujet à conserver un
niveau de poids aussi bas que souhaitable.

Plusieurs types d'approches ont été envisagés à ce jour.

Les approches nutritionnelles visent à réduire l'apport
15 d'énergie sous forme d'aliments. Cela peut se faire en réduisant
drastiquement les apports énergétiques ou en remplaçant des
nutriments énergétiques par d'autres qui le sont moins: tels que
les graisses non digestibles de substitution, les triglycérides
structurés à assimilation réduite ou les fibres alimentaires non
20 assimilables.

Les approches thérapeutiques peuvent avoir des cibles
diverses.

• La réduction de la prise alimentaire peut être le premier
objectif. La réduction de la prise alimentaire peut être
25 recherchée par l'utilisation de substances anorexigènes, dont
les effets à court terme sont montrés, mais dont la durée
d'utilisation est limitée à cause d'effets secondaires
indésirables. En fait, très peu de ces produits sont
véritablement utilisables et leur efficacité à long terme reste
30 très discutée. De nouvelles molécules sont en cours d'évaluation
ou pourraient l'être dans un avenir proche, mais leur intérêt
reste encore à démontrer.

• Un deuxième objectif peut être l'augmentation de la dépense
énergétique par l'utilisation des substances thermogéniques

agissant au niveau central ou périphérique. L'utilisation de ces substances reste encore limitée.

• Un troisième objectif est de réduire l'assimilation des lipides alimentaires, voire éventuellement celle des glucides.

5 Il s'agit d'une approche plus récente mais qui connaît un intérêt grandissant. Une réduction de l'assimilation des lipides alimentaires peut être obtenue soit par une réduction de l'activité des enzymes digestives concernées, soit en modifiant les propriétés des interfaces transportant les molécules
10 lipidiques, émulsions, vésicules ou micelles.

L'usage traditionnel du thé est sous forme de tisane, pour laquelle on utilise l'extrémité des tiges, comportant les deux dernières feuilles et le bourgeon. Après la récolte, ces feuilles peuvent être soumises à une fermentation, entraînant
15 une transformation des substances chimiques qu'elles renferment et notamment des catéchols, ce qui correspond au thé noir ou bien séchées immédiatement donnant ainsi le thé vert.

Outre les catéchols, le thé renferme de la caféine dont l'effet diurétique est bien connu. C'est effet diurétique est à
20 l'origine de l'usage traditionnel du thé vert comme plante médicinale pour favoriser l'élimination rénale de l'eau, que ce soit dans les troubles urinaires ou en complément de régimes amaigrissants. La présence de caféine est également à l'origine de l'usage traditionnel du thé dans les états de fatigue
25 (asthénie).

De nombreuses études épidémiologiques réalisées sur certaines populations ont clairement démontré les effets bénéfiques de l'ingestion chronique du thé, et plus particulièrement du thé vert. Ainsi, la consommation de thé vert
30 à long terme serait anti-athérogène du fait de ses effets hypocholestérolémiants (Muramatsu et al. 1986, Yang et al. 1997) et sa capacité à prévenir l'oxydation des LDL dans la circulation (Tijburg et al. 1997). Le thé vert est également reconnu pour ces effets anti-mutagène et anti-cancérigène.

Ainsi, il a été montré que le thé vert réduisait de manière significative le risque de cancers colorectaux, de la peau et du sein (Blot et al. 1997, Conney et al. 1997, Dreosti et al. 1997, Jankun et al. 1997, Ji et al. 1997).

5 L'usage traditionnel du thé vert comme diurétique se fait actuellement sous forme de tisanes, d'extrait liquides, de poudre de plantes ou d'extraits en gélules ou comprimés. Dans ces différentes formes, le thé vert, souvent associé à une autre plante diurétique, est généralement utilisé à une dose
10 correspondant à 1 à 3 g de plante par jour.

Dans le cadre du screening de propriétés pharmacologiques de différentes plantes, il a été découvert que des extraits de thé vert avaient des propriétés remarquables permettant de les utiliser dans le traitement de l'obésité.

15 Le corps humain dépense en permanence de l'énergie pour son fonctionnement. Cette dépense énergétique a trois origines: le métabolisme, le travail musculaire et la thermogenèse qui correspond à l'énergie dépensée par l'organisme pour maintenir une température constante.

20 La dépense énergétique est compensée par l'énergie apportée par l'assimilation des aliments. Si l'apport énergétique de la ration alimentaire est strictement identique à la dépense énergétique, l'individu conserve un poids stable. Si l'apport énergétique est excédentaire, l'organisme stocke cette énergie
25 sous forme de graisses (augmentation du poids) et s'il est déficitaire, l'organisme puise l'énergie qui lui manque en brûlant les graisses stockées (perte de poids). Toutefois, dans cette dernière situation de déficit énergétique rencontrée au cours des régimes amaigrissants, l'organisme va réagir pour
30 économiser de l'énergie et réduire la thermogenèse. C'est le mécanisme de contrôle qui explique l'échec des régimes amaigrissants. En effet, après quelques semaines de perte de poids, les individus voient leur poids se stabiliser. S'ils

veulent continuer à maigrir, ils doivent réduire encore leur alimentation.

On comprend donc tout l'intérêt de pouvoir augmenter de façon permanente la thermogenèse, notamment en période de régime
5 hypocalorique où elle est abaissée. Différentes substances chimiques stimulent la thermogenèse, telles que la nicotine, l'éphédrine, l'aspirine, la caféine, etc., mais aucune d'entre elles n'a permis de réaliser un médicament pour le traitement de l'obésité dans la mesure où les doses nécessaires pour obtenir
10 une augmentation de la thermogenèse entraînaient des effets secondaires importants, incompatibles avec un traitement nécessairement de longue durée, s'étendant généralement sur plusieurs mois.

Cet objectif a été atteint conformément à la présente
15 invention grâce à une composition pour le traitement curatif et prophylactique de l'obésité, comprenant un extrait de thé vert, *Camellia sinensis*, riche en catéchols.

La présente invention vise également l'utilisation d'un extrait ou d'une poudre de thé vert doté de propriétés anti-
20 lipase et/ ou thermogénique, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement curatif et prophylactique de l'obésité.

La présente invention s'étend enfin à un procédé de traitement esthétique d'un être humain pour améliorer sa silhouette, caractérisé en ce qu'il implique l'administration
25 par voie orale d'un extrait de thé vert enrichi en catéchols pour engendrer une perte de poids ou maintenir un niveau de poids aussi bas que souhaitable.

Dans le cadre de la présente invention, l'extrait de thé vert contient de 20 à 50%, en particulier de 20 à 30% en masse
30 de catéchols exprimés en gallate d'épigallocatechol (GEGC).

La teneur en catéchols, exprimée en gallate d'épigallocatechol (GEGC), est par exemple avantageusement déterminée dans le cadre de la présente invention par la mise en œuvre de la méthode analytique décrite ci-après.

On opère par chromatographie liquide.

Solution à examiner : A 0,200 g d'extrait, on ajoute 80 ml de méthanol R. On place sous agitation magnétique pendant 5 min., puis dans un bain à ultrasons pendant 5 min. On filtre sur papier et on complète le volume à 100 ml avec le même solvant. On dilue la solution au cinquième dans le méthanol R.

Solution mère de caféine : On dissout 30 mg de caféine dans du méthanol et on complète à 100 ml avec le même solvant.

10 Solution mère de gallate d'épigallocatechol : On dissout 6 mg de gallate d'épigallocatechol (GEGC) dans du méthanol et on complète à 10 ml avec le même solvant.

Solution témoin : On prélève 1 ml de chaque solution mère et on complète à 10 ml avec le même solvant.

15 La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

- une colonne en acier inoxydable de 250 mm de longueur et d'un diamètre intérieur de 4,6 mm remplie de gel de silice octadécylsililé pour chromatographie R (5 µm) thermostatée à 20°C (Nucléosil C18) et d'une précolonne ayant les mêmes caractéristiques que la colonne,
- 20 - comme phase mobile, à un débit de 1 ml/min, un mélange d'une solution aqueuse d'acide acétique glacial à 2% V/V (A) et d'acétonitrile (B) dont le gradient d'élution linéaire est le suivant :

Temps (min)	A (%)	B (%)
0	95	5
5	95	5
10	90	10
17	85	15
30	82	18
35	82	18
40	95	5

25

- comme détecteur un spectrophotomètre réglé à 278 nm.

On injecte séparément, au moins 2 fois, 10 µl de chacune des solutions. On ajuste la sensibilité du détecteur de façon à obtenir des pics dont la hauteur représente 50% au minimum de l'échelle totale de l'enregistreur.

- 5 On calcule la teneur en caféine, pour cent, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{SCE}{SCT} \times \frac{MCT}{MCE} \times 0,05$$

SCE : surface du pic correspondant à la caféine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner

- 10 SCT : surface du pic correspondant à la caféine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin

MCE : prise d'essai d'extrait dans la solution à examiner, exprimée en grammes

- 15 MCT : prise d'essai de caféine dans la solution témoin, exprimée en milligrammes.

On calcule la teneur en catéchols exprimés en gallate d'épigallocatechol (GEGC), pour cent, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{\sum SE}{ST} \times \frac{MT}{ME} \times 0,5$$

- 20 ESE : somme des surfaces des pics (2-5-6-7-8) correspondant aux catéchols dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner

ST : surface du pic correspondant au GEGC dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin

- 25 ME : prise d'essai d'extrait dans la solution à examiner, exprimée en grammes

MT : prise d'essai de GEGC dans la solution témoin, exprimée en milligrammes.

Il convient de préciser que le gallate d'épigallocatechol représente en moyenne environ 70 % de l'ensemble des catéchols présents dans un extrait de thé vert, avec une fourchette comprise entre 50 et 90 %.

5 Selon une caractéristique particulière de la présente invention, l'extrait de thé vert contient de 5 à 10% en masse de caféine.

10 Selon une autre caractéristique de l'invention, l'extrait de thé vert présente un rapport de la concentration en catéchols à la concentration en caféine compris entre 2 et 10.

15 Selon une caractéristique préférentielle de l'invention, l'extrait de thé vert est titré de manière à permettre l'administration d'une dose journalière de 250 à 500 mg, de préférence d'environ 375 mg de catéchols par jour et de 50 à 200 mg, de préférence d'environ 150 mg de caféine par jour.

L'augmentation de la thermogenèse chez le rat par un extrait de thé vert selon l'invention a été étudiée selon le protocole suivant :

20 On mesure la consommation d'oxygène des rats, maintenus dans une enceinte hermétique pendant deux heures et plus, après l'administration du produit testé. La dépense énergétique étant proportionnelle à la consommation d'oxygène, cette technique permet de mesurer l'augmentation de la thermogenèse, le métabolisme de base et le travail musculaire étant constant
25 avant et après traitement.

Le produit testé était un extrait de thé vert contenant 24,7% de catéchols et 8,35% de caféine.

Les résultats suivants ont été obtenus :

Témoins: $0,06 \text{ w/kg}^{0,75}$

30 0,5 mg d'extrait/kg: $0,45 \text{ w/kg}^{0,75}$

1,0 mg d'extrait/kg: $0,81 \text{ w/kg}^{0,75}$

2,0 mg d'extrait/kg: $1,10 \text{ w/kg}^{0,75}$

L'augmentation de la thermogenèse chez l'homme par un extrait de thé vert selon l'invention a également été déterminée.

Une étude similaire a été réalisée sur 10 volontaires
5 recevant à chaque repas soit 500 mg d'un extrait de thé vert (correspondant à 125 mg de catéchols et à 50 mg de caféine), soit 50 mg de caféine, soit un placebo.

La dépense énergétique totale sur 24h montrait une augmentation statistiquement significative ($p < 0,01$) en faveur
10 de l'extrait: 9.867 kJ contre 9.538 kJ pour le placebo et 9.599 kJ pour la caféine.

Ces résultats démontrent la capacité d'un extrait de thé vert selon l'invention à augmenter significativement la thermogenèse. Cette propriété n'est pas liée à la teneur en
15 caféine de l'extrait, puisque l'administration de caféine seule, à la même dose que celle apportée par l'extrait de thé vert, n'augmente pas la thermogenèse.

De plus, le fait que la baisse significative du Quotient Respiratoire ne soit pas accompagnée d'une augmentation de
20 l'excrétion urinaire d'azote, permet de conclure à une augmentation de l'oxydation des lipides, ce qui est le but recherché dans tout traitement de l'obésité.

Il a enfin pu être démontré que l'extrait de thé vert selon l'invention conduisait à une inhibition des lipases digestives.
25 Une étude in vitro a en effet permis de démontrer que l'extrait de thé vert à la dose de 6 mg d'extrait pour 100 mg de lipides, permettait de supprimer partiellement l'émulsification des lipides, tant en milieu gastrique qu'intestinal. Lorsque l'on sait que l'émulsification des lipides est l'étape indispensable
30 à l'action des lipases sur les lipides alimentaires, ces résultats peuvent expliquer la capacité d'inhibition des lipases digestives.

Une autre étude in vitro, réalisée dans des conditions reproduisant les conditions physiologiques (action successive

sur la trioléine de la lipase gastrique puis de la lipase pancréatique) a démontré que l'extrait de thé vert, à la dose de 6mg/100mg de lipides, permettait une inhibition presque totale de la lipase gastrique (89% d'inhibition) et partielle de la lipase pancréatique (32% d'inhibition) soit une inhibition de la lipolyse totale de près de 40%.

L'utilisation d'une poudre de thé vert intrinsèquement plus faiblement dosée en catéchols et/ou en caféine, mais en une quantité plus importante permettant de fabriquer un médicament doté de propriétés anti-lipase et/ou thermogénique, entre bien sûr également dans le cadre de la présente invention.

Dans le cadre de la présente invention, des travaux in vitro ont été conduits pour démontrer l'existence d'une synergie entre le gallate d'épigallocatechol et la caféine. Ces travaux ont été réalisés sur un modèle pharmacologique ex vivo de thermogénèse. Le principe est de mesurer la consommation d'oxygène d'un échantillon de tissu adipeux brun de rat ; la consommation d'oxygène est proportionnelle à la thermogénèse induite dans le tissu adipeux par les différentes substances testées.

Les résultats ci-dessous indiquent l'augmentation de consommation d'oxygène en fonction de la concentration en GEGC et/ou en caféine.

Caféine	100 μ M	0	0	100 μ M	100 μ M
GEGC	0	100 μ M	200 μ M	100 μ M	200 μ M
Augmentation de consommation d'oxygène	Sans effet	Sans effet	+ 40 %	Sans effet	+ 140 %

Ces résultats démontrent bien l'existence d'une synergie de stimulation de la thermogenèse pour une concentration de 200 μ M de GEGC et 100 μ M de caféine, soit un rapport GEGC / caféine de 2.

5 Compte tenu des autres effets pharmacologiques de la caféine (tachycardie, insomnie), il peut donc être souhaitable pour augmenter la thermogenèse de limiter la quantité de caféine et d'augmenter le rapport GEGC / caféine. C'est pour cette raison que, selon une variante avantageuse de l'invention, ce
10 rapport sera de préférence compris entre 2 et 10.

Exemple d'obtention d'un extrait de thé vert

Le thé vert renferme en moyenne 6 à 7% de catéchols et 2 à 3% de caféine.

Afin d'obtenir les propriétés d'augmentation de la
15 thermogenèse et d'inhibition des lipases digestives décrites ci-dessus, un apport suffisant en catéchols est nécessaire. Il est donc nécessaire de procéder à une extraction du thé vert permettant d'obtenir un extrait suffisamment concentré en catéchols.

20 A titre d'exemple, le procédé d'extraction suivant peut être mis en œuvre: 1 kg d'extrémités de tiges, comportant les deux dernières feuilles et le bourgeon, de thé vert broyées sont extraites par percolation pendant 6 à 8h avec 10 kg d'éthanol à 80% (m/m). Après filtration, l'extrait est concentré sous vide
25 partiel à une température maximale de 60°C. L'extrait concentré est ensuite séché par atomisation à 250°C maximum avec ou sans maltodextrine, en fonction des spécifications en traceurs retenues. Ce procédé permet d'obtenir un extrait contenant 20 à 30% de catéchols et 5 à 10% de caféine.

30 Cet exemple n'est pas limitatif et d'autres procédés d'extraction permettant d'obtenir un extrait suffisamment riche en catéchols peuvent être mis en œuvre, notamment en faisant varier les proportions d'eau et d'éthanol, ou en ayant recours à d'autres solvants tels que l'eau, l'acétate d'éthyle, le

méthanol, etc., seuls ou associés en eux. Le choix des solvants retenus permettra de faire varier les teneurs en catéchols et en caféine, l'objectif étant une teneur élevée en catéchols, puisque les catéchols sont principalement à l'origine des propriétés pharmacologiques démontrées ci-dessus.

Dans ce contexte, l'utilisation de thé vert préalablement partiellement décaféiné par tout procédé d'extraction n'altérant pas les catéchols (par exemple le chlorure de méthylène ou gaz carbonique supercritique) est tout à fait envisageable pour obtenir un extrait de thé ne contenant qu'un faible pourcentage de caféine.

Sans pour autant vouloir se limiter à une telle interprétation, il apparaît probable que le mécanisme d'activité des extraits de thé vert, objet de la présente invention, puisse s'expliquer comme suit. Les catéchols présents en forte concentration dans les extraits de thé vert selon l'invention exercent un effet inhibiteur sur la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), alors que la concentration en caféine des extraits de thé vert selon l'invention agit en inhibant les phosphodiéstérases, ce qui conduit à une activité renforcée de la noradrénaline sur la thermogénèse.

REVENDEICATIONS

1. Composition pour le traitement curatif et prophylactique de l'obésité, comprenant un extrait de thé vert contenant de 20
5 à 50 % en masse de catéchols exprimés en gallate d'épigallocatechol (GEGC).

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'extrait de thé vert contient de 20 à 30% en masse de
10 catéchols exprimés en gallate d'épigallocatechol (GEGC).

3. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que l'extrait de thé vert contient de 5 à 10% en masse de caféine.

15

4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'extrait de thé vert présente un rapport de la concentration en catéchols à la concentration en caféine compris entre 2 et 10.

20

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'extrait de thé vert est titré de manière à permettre l'administration d'une dose journalière de 250 à 500 mg, de préférence d'environ 375 mg de catéchols par
25 jour et de 50 à 200 mg, de préférence d'environ 150 mg de caféine par jour.

6. Utilisation d'un extrait ou d'une poudre de thé vert pour la fabrication d'un médicament doté de propriétés anti-lipase et/ou thermogénique, destiné au traitement curatif et
30 prophylactique de l'obésité.

7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que l'extrait de thé vert contient de 20 à 50 %, de préférence de 20 à 30% en masse de catéchols exprimés en gallate d'épigallocatechol (GEGC).

5

8. Utilisation selon l'une des revendications 6 et 7, caractérisée en ce que l'extrait de thé vert contient de 5 à 10% en masse de caféine.

10

9. Utilisation selon l'une des revendications 6 à 8, caractérisée en ce que l'extrait de thé vert présente un rapport de la concentration en catéchols à la concentration en caféine compris entre 2 et 10.

15

10. Utilisation selon l'une des revendications 6 à 9, caractérisée en ce que l'extrait de thé vert est titré de manière à permettre l'administration d'une dose journalière de 250 à 500 mg, de préférence d'environ 375 mg de catéchols par jour et de 50 à 200 mg, de préférence d'environ 150 mg de

20

11. Procédé de traitement esthétique d'un être humain pour améliorer sa silhouette, caractérisé en ce qu'il implique l'administration par voie orale d'un extrait de thé vert enrichi en catéchols pour engendrer une perte de poids ou maintenir un

25

niveau de poids aussi bas que souhaitable.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que l'extrait de thé vert contient de 20 à 50 %, de préférence de 20 à 30% en masse de catéchols exprimés en gallate d'épigallocatechol (GEGC).

30

13. Procédé selon l'une des revendications 11 et 12, caractérisé en ce que l'extrait de thé vert contient de 5 à 10% en masse de caféine.

5 14. Procédé selon l'une des revendications 11 à 13, caractérisé en ce que l'extrait de thé vert présente un rapport de la concentration en catéchols à la concentration en caféine compris entre 2 et 10.

10 15. Procédé selon l'une des revendications 11 à 14, caractérisé en ce que l'extrait de thé vert est titré de manière à permettre l'administration d'une dose journalière de 250 à 500 mg, de préférence d'environ 375 mg de catéchols par jour et de 50 à 200 mg, de préférence d'environ 150 mg de caféine par jour.

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 00/00065

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K35/78 A61P3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 009, no. 260 (C-309), 17 October 1985 (1985-10-17) & JP 60 114153 A (OOSAKA YAKUHI KENKYUSHO:KK), 20 June 1985 (1985-06-20) abstract	1,6,11
X	EP 0 456 023 A (NESTLE SA) 13 November 1991 (1991-11-13) column 1, line 14 - line 37	1

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 May 2000

Date of mailing of the international search report

29/05/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rempp, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte .onal Application No

PCT/FR 00/00065

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>ADRIAN G. PASCHKA ET AL.: "INDUCTION OF APOPTOSIS IN PROSTATE CANCER CELL LINES BY THE GREEN TEA COMPONENT, (-)-EPIGALLOCATECHIN-3-GALLATE." CANCER LETTERS, vol. 130, no. 1-2, 14 August 1998 (1998-08-14), pages 1-7, XP002117137 NEW YORK, NY, US ISSN: 0304-3835</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/00065

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 60114153 A	20-06-1985	NONE	
EP 0456023 A	13-11-1991	CH 680854 A	30-11-1992
		AT 107299 T	15-07-1994
		AU 635635 B	25-03-1993
		AU 7595991 A	14-11-1991
		CA 2041934 A	10-11-1991
		DE 69102490 D	21-07-1994
		DE 69102490 T	29-09-1994
		ES 2055485 T	16-08-1994
		IE 65968 B	29-11-1995
		IN 171738 A	26-12-1992
		JP 5086049 A	06-04-1993
		NZ 238069 A	26-03-1992
		PT 97582 A, B	28-02-1992
		US 5107000 A	21-04-1992
		ZA 9103142 A	25-03-1992

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Des le Internationale No
PCT/FR 00/00065

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K35/78 A61P3/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 009, no. 260 (C-309), 17 octobre 1985 (1985-10-17) & JP 60 114153 A (OOSAKA YAKUHI KENKYUSHO:KK), 20 juin 1985 (1985-06-20) abrégé	1,6,11
X	EP 0 456 023 A (NESTLE SA) 13 novembre 1991 (1991-11-13) colonne 1, ligne 14 - ligne 37	1
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 mai 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/05/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Rempp, G

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Des le Internationale No
PCT/FR 00/00065

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>ADRIAN G. PASCHKA ET AL.: "INDUCTION OF APOPTOSIS IN PROSTATE CANCER CELL LINES BY THE GREEN TEA COMPONENT, (-)-EPIGALLOCATECHIN-3-GALLATE."</p> <p>CANCER LETTERS, vol. 130, no. 1-2, 14 août 1998 (1998-08-14), pages 1-7, XP002117137 NEW YORK, NY, US ISSN: 0304-3835</p>	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Doc. le Internationale No

PCT/FR 00/00065

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 60114153 A	20-06-1985	AUCUN	
EP 0456023 A	13-11-1991	CH 680854 A	30-11-1992
		AT 107299 T	15-07-1994
		AU 635635 B	25-03-1993
		AU 7595991 A	14-11-1991
		CA 2041934 A	10-11-1991
		DE 69102490 D	21-07-1994
		DE 69102490 T	29-09-1994
		ES 2055485 T	16-08-1994
		IE 65968 B	29-11-1995
		IN 171738 A	26-12-1992
		JP 5086049 A	06-04-1993
		NZ 238069 A	26-03-1992
		PT 97582 A, B	28-02-1992
		US 5107000 A	21-04-1992
		ZA 9103142 A	25-03-1992

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.